



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Agata Mulak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Leki prokinetyczne w Polsce — kiedy i jak stosować?

Prokinetic drugs in Poland — when and how to use them?

STRESZCZENIE

Leki prokinetyczne dostępne w Polsce stosowane są głównie w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak pierwotne i wtórne zaburzenia motoryki przełyku, choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa oraz gastropareza. Prokinetyki mają także zastosowanie w czynnościowych zaparciach i zaparciowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego oraz w pewnych sytuacjach szczególnych, m.in. przed gastroscopią u chorych z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub u pacjentów z nietolerancją żywienia dojelitowego. Prokinetyki dostępne w Polsce to itopryd (antagonista receptora dopaminowego D_2 i inhibitor acetylocholinesterazy), cyzapryd (agonista receptora serotoninowego 5-HT₄) oraz metoklopramid (antagonista receptora D_2 i agonista receptora 5-HT₄). Dodatkowo właściwości prokinetyczne posiada także erytromycyna jako agonista receptora motyliny. Itopryd (Zirid®, Prokit®) charakteryzuje się minimalnym ryzykiem interakcji lekowych oraz dobrą tolerancją. Stosowanie cyzaprydu (Gaspridu®) wymaga szczególnych środków ostrożności w związku z ryzy-

kiem poważnych działań niepożądanych, w szczególności kardiologicznych. Metoklopramid został wycofany z użycia jako prokinetyk do stosowania przewlekłego ze względu na wiele działań niepożądanych, w tym groźnych powikłań neurologicznych, takich jak dyskineza późna i objawy pozapiramidowe. Erytromycyna podana w jednorazowej dawce przed gastroscopią w trybie pilnym u chorych z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego ułatwia opróżnianie żołądka z krwi i skrzepów poprawiając warunki badania. Natomiast rutynowe stosowanie prokinetyków nie jest rekomendowane jako uzupełnienie przygotowania jelita do kolonoskopii. Właściwości prokinetyczne wykazuje również trimebutyna (Debrelin®, Debridat®, Tribux®, Ir-colon®) poprzez wpływ na receptory opioidowe μ i δ oraz Iberogast — złożony preparat ziołowy. Zarówno trimebutyna, jak i Iberogast są bezpiecznymi oraz dobrze tolerowanymi preparatami, które mogą być stosowane także u dzieci.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 4, 134–142**Słowa kluczowe: prokinetyki, itopryd, cyzapryd, metoklopramid, trimebutyna**

ABSTRACT

Prokinetic drugs available in Poland are used mainly in the treatment of the upper digestive tract diseases such as primary and secondary esophageal motility disorders, gastroesophageal reflux disease and gastroparesis. Prokinetics are also used in functional constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome, as well as in some special situations, e.g. prior gastroscopy in patients with the acute upper gastrointestinal bleeding or patients with enteral feeding intolerance. Prokinetics available in Poland include itopride (dopamine D_2 receptor antagonist and acetylcholinesterase inhibitor), cisapride (serotonin 5-HT₄ receptor agonist) and metoclopramide (D_2 re-

ceptor antagonist and 5-HT₄ receptor agonist). Additionally, erythromycin, as a motilin receptor agonist, reveals also prokinetic properties. Itopride (Zirid®, Prokit®) is associated with a minimal risk of drug interactions and is well tolerated. Treatment with cisapride (Gasprid®) requires special precautions due to high risk of severe side effects, in particular cardiac adverse events. Metoclopramide has been withdrawn from administration as a prokinetic for a long-term treatment because of numerous adverse effects including severe neurological complications such as tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms. Erythromycin single-dose infusion prior to urgent gastroscopy in patients with the upper gastrointestinal bleeding accelerates stomach cleansing from blood and clots improving the quality of examination. However, the

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Agata Mulak
Katedra i Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii UM we Wrocławiu
ul. Borowska 213,
50–556 Wrocław
tel.: 71 733 21 20,
faks: 71 733 21 29
e-mail: agata.mulak@wp.pl

routine use of prokinetic agents is not recommended during bowel preparation for colonoscopy. Trimebutine (Debrelin®, Debridat®, Tribux®, Ircolon®) acting via μ - and δ -opioid receptors as well as Iberogast — a composite herbal formulation, may also exert prokinetic effect. Both trimebutine and Iberogast are

safe and well tolerated agents, which can be used also in children.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 4, 134–142

Key words: prokinetics, itopride, cisapride, metoclopramide, trimebutine

WSTĘP

Prokinetyki to leki, które poprzez wpływ na złożone mechanizmy neurohormonalne pobudzają skoordynowane skurcze mięśniówki przewodu pokarmowego stymulując perystaltykę przełyku, zwiększając napięcie jego dolnego zwieracza, przyspieszając opróżnianie żołądka oraz skracając czas pasażu jelitowego [1–3]. Podstawowymi wskazaniami do ich stosowania są stany przebiegające z zahamowaną lub zaburzoną funkcją motoryczną przewodu pokarmowego. Leki prokinetyczne dostępne w Polsce wykorzystywane są głównie w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak: pierwotne i wtórne zaburzenia motoryki przełyku, choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa oraz gastropareza [1, 2]. Prokinetyki mają także zastosowanie w zaparciach czynnościowych i zaparciowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego oraz w pewnych sytuacjach szczególnych, między innymi przed gastroskopią u chorych z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub u pacjentów z nietolerancją żywienia doljelitowego.

Podstawowym neuromediatorem w układzie pokarmowym jest acetylocholina (ACh). Prawidłowa czynność motoryczna układu pokarmowego zależy od skoordynowanej aktywacji neuronów pobudzających (cholinergicznych) uwalniających ACh oraz neuronów hamujących (nitrgicznych) syntetyzujących tlenek azotu. Kluczową rolę w mechanizmach neurohormonalnej regulacji aktywności motorycznej układu pokarmowego odgrywa także

serotonina oraz dopamina. Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) za pośrednictwem receptorów 5-HT₄ pobudza uwalnianie ACh z zakończeń nerwów cholinergicznych zwiększając czynność skurczową przewodu pokarmowego. Jednocześnie może ona wywierać także wpływ rozkurczowy, głównie poprzez receptory 5-HT₁ i 5-HT₃. Z kolei dopamina wywiera głównie wpływ hamujący na motorykę przewodu pokarmowego działając za pośrednictwem receptorów D₂ i hamując uwalnianie ACh na zakończeniach nerwów cholinergicznych [4]. Wśród innych neuroprzekaźników modulujących aktywność skurczową mięśniówki układu pokarmowego istotną rolę odgrywa między innymi motylina, gastryna, grelina, cholecystokinina, somatostatyna, neuropeptyd Y, noradrenalina oraz enkefalin [5].

Trzy podstawowe grupy obecnie stosowanych prokinetyków to antagoniści receptora dopaminowego D₂, agoniści receptora serotoninowego 5-HT₄ i agoniści receptora motyliny (tab. 1). Agoniści receptorów muskarynowych o działaniu cholinomimetycznym (np. karbachol, betanecol) nie znalazły szerszego zastosowania, gdyż poza działaniami niepożądanymi, wywołują bezładny skurcz mięśni gładkich układu pokarmowego [1, 6]. Również inhibitory acetylocholinesterazy (np. neostygmina, pirydostygmina) mają bardzo ograniczone wskazania i ze względu na fakt, że ich efekt ujawnia się głównie w zakresie jelita grubego, stosowane są jedynie w niektórych stanach atonii przewodu pokarmowego, takich jak ostra rzekoma niedrożność jelit oraz pooperacyjna niedrożność porażenna jelit [7].

Tabela 1. Leki prokinetyczne

Mechanizm działania	Leki
Antagonista receptora dopaminowego D ₂	itopryd ^a , domperidon*
Agonista receptora serotoninowego 5-HT ₄	cyzapryd ^b , tegaserod*, mozapryd ^b *, prukalopryd*
Antagonista receptora D ₂ /agonista receptora 5-HT ₄	metoklopramid
Agonista receptora motyliny	erytromycyna

^ainhibitor acetylocholinesterazy; ^bantagonista receptora 5-HT₃; *lek niezarejestrowany w Polsce

Właściwości prokinetyczne wykazuje także trimebutyna [8].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA PROKINETYKÓW

Pierwotne i wtórne zaburzenia motoryki przełyku

Nieefektywna motoryka przełyku (IEM, *ineffective esophageal motility*) jest zaburzeniem połykania charakteryzującym się zmniejszoną amplitudą skurczów w dystalnej części przełyku (< 30 mm Hg w ponad 30% przełknięć) [2, 9]. Skurcze o małej amplitudzie mogą być progresywne lub symultanicznie. Wydaje się, że korzyść z zastosowania prokinetyków mogą odnieść chorzy z zachowaną propagacją fali skurczowej przełyku, choć dotychczas brak wiarygodnych danych klinicznych [9]. Innym częstym zaburzeniem czynności skurczowej przełyku jest obniżone ciśnienie spoczynkowe w zakresie dolnego zwieracza przełyku (LES, *lower esophageal sphincter*). Rozpoznanie hipotensyjnego LES potwierdza wynik manometrii przełyku, w której ciśnienie spoczynkowe w zakresie LES wynosi poniżej 10 mm Hg [10]. Zarówno hipotensyjny LES, jak i nieefektywna motoryka przełyku występują często u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Wtórne zaburzenia motoryki stanowią także istotny problem w chorobach układowych, takich jak choroby tkanki łącznej (np. sklerodermia) lub choroby metaboliczne (np. cukrzyca).

Choroba refluksowa przełyku

Typowym wskazaniem do stosowania prokinetyków jest choroba refluksowa przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), w patogenezie której istotną rolę poza hipotensyjnym LES i nieefektywną motoryką przełyku odgrywa także zwiększona częstość przejściowych relaksacji LES oraz zaburzenia opróżniania żołądka [11]. W 2014 roku opublikowano wyniki dużej metaanalizy (12 badań klinicznych, 2403 chorych), która oceniła skuteczność terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitora pompy protonowej łącznie z prokinetykiem u chorych z GERD [12]. Wykazano, że terapia skojarzona częściowo poprawia jakość życia chorych, ale nie ma istotnego wpływu na objawy choroby refluksowej oraz ustępowanie zmian zapalnych przełyku. Obserwowane zmniejszenie liczby epizodów refluksu żołądkowo-przełykowego pozostało bez wpływu na całkowity czas ekspozycji

przełyku na treść kwaśną. Jednoczesne zastosowanie prokinetyku w terapii skojarzonej wiąże się z częstszymi działaniami niepożądanymi [12]. W analizie tej uwzględniono jednak tylko dane dotyczące agonistów receptorów 5-HT₄ lub GABA-B, nie biorąc pod uwagę itoprydu.

Aktualnie brak jednoznacznych rekomendacji kiedy stosować terapię skojarzoną w leczeniu GERD. Najbardziej zasadne wydaje się jej rozważenie u chorych z nasilonymi objawami i/lub zmianami zapalnymi przełyku bez wyraźnej poprawy po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej. Brak wystarczających danych do rekomendowania rutynowego stosowania prokinetyków w refluksie krtaniowo-gardłowym [13].

Leki prokinetyczne nie są obecnie zalecane w leczeniu GERD u dzieci [14]. W 2009 roku opublikowano aktualne wytyczne opracowane wspólnie przez europejskich i amerykańskich ekspertów (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* [NASPGHAN] i *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* [ESPGHAN]) dotyczące leczenia GERD u dzieci [15]. Stwierdzono w nich, że ryzyko działań niepożądanych dostępnych obecnie prokinetyków przewyższa potencjalne korzyści ich zastosowania i brak jest wystarczających dowodów, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie metoklopramidu, erytromycyny, betanechołu czy domperidonu w leczeniu GERD u dzieci. Wykazano ponadto związek cyzaprydu z wydłużeniem odcinka QT u dzieci, w szczególności u wcześniaków, i ze wzrostem ryzyka nagłej śmierci. Metoklopramid często wywołuje działania niepożądane u niemowląt i dzieci, takie jak senność, drażliwość, objawy pozapiramidowe oraz trwałą dyskinezę późną [15].

Dyspepsja czynnościowa

Kryteria Rzymskie III wyróżniają dwie postacie dyspepsji czynnościowej [16]. O ile w zespole bólu w nadbrzuszu (EPS, *epigastric pain syndrome*) główną rolę w patogenezie objawów odgrywa nadwrażliwość trzewna, o tyle w zespole dolegliwości poposiłkowych (PDS, *postprandial distress syndrome*) istotą są zaburzenia czynności motorycznej żołądka. U około 40% chorych z dyspepsją czynnościową występuje opóźnione opróżnianie żołądka, ponadto często stwierdza się zaburzoną akomodację dna żołądka oraz zaburzenia kurczliwości części przedodźwiernikowej żołądka i koordynacji odźwiernikowo-dwunastniczej [17, 18]. Największą korzyść terapeutyczną

po zastosowaniu prokinetyków odczuwają chorzy z PDS, u których główne dolegliwości to poposiłkowe uczucie pełności i/lub wczesne uczucie sytości [19–21]. Liczne obserwacje kliniczne w okresie ostatnich 5 dekad potwierdzające skuteczność prokinetyków w leczeniu dyspepsji czynnościowej podsumowane zostały w obszernej metaanalizie Himaya i wsp. [22], która objęła 27 badań klinicznych w latach 1955–2005.

Gastropareza

Gastropareza to zaburzenie opróżniania żołądka będące następstwem neuropatii autonomicznej o różnym podłożu. Schorzenie występuje u około 4% populacji. Najczęściej występuje postać idiopatyczna schorzenia (60% przypadków). Z kolei najczęstszą przyczyną organiczną gastroparezy jest cukrzyca (typ 1 — 27–65% chorych, typ 2 — 30% chorych) [23]. Często także przyczyną gastroparezy są powikłania pooperacyjne związane z uszkodzeniem nerwu błędnego występujące po takich zabiegach jak wagotomia, fundoplikacja, częściowa gastrektomia, gastroplastyka po ezofagektomii lub pankreatoduodenektomia. Do innych przyczyn schorzenia należą choroby tkanki łącznej (zaburzenia opróżnienia żołądka występują u 2/3 chorych ze sklerodermią) oraz choroby neurologiczne (choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane) [24].

Najczęstsze objawy gastroparezy to nudności i wymioty oraz bóle brzucha, ponadto wczesne uczucie sytości, wzdęcie brzucha i utrata masy ciała [25]. Wymioty częściej towarzyszą gastroparezie cukrzycowej, podczas gdy ból nadbrzusza może dominować w postaci idiopatycznej [26].

Sytuacje szczególne

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego

U chorych z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, u których planuje się wykonanie endoskopii w trybie pilnym, zaleca się podanie erytromycyny 30–60 min przed badaniem w jednorazowej dawce 3 mg/kg mc. (w praktyce 250 mg) we wlewie dożylnym. Ułatwia to opróżnianie żołądka z krwi i skrzepów, poprawia subiektywną jakość badania oraz redukuje konieczność powtórzenia endoskopii z powodu niedostatecznego uwidocznienia zmian [27].

Przygotowanie do kolonoskopii

Rutynowe stosowanie prokinetyków nie jest rekomendowane jako uzupełnienie przygotowania jelita do kolonoskopii [28].

Upośledzona tolerancja żywienia dojelitowego

U pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii leki prokinetyczne stosowane są u około 40% chorych, zwłaszcza w przypadku zahamowania motoryki przewodu pokarmowego [7]. Upośledzenie czynności skurczowej przewodu pokarmowego może u tych chorych pogarszać tolerancję żywienia dojelitowego. Do najczęściej stosowanych u tych chorych leków należy metoklopramid, erytromycyna lub oba te leki łącznie, rzadziej neostygmina lub cyzapryd [29, 30].

Niedrożność rzekoma jelit

Inhibitory acetylocholinesterazy (np. neostygmina, pirydostygmina), pobudzające w szczególności czynność skurczową jelita grubego mają wybiórcze zastosowanie w niektórych stanach atonii przewodu pokarmowego, takich jak ostra rzekoma niedrożność jelit (zespół Ogilviego) oraz pooperacyjna niedrożność porażenna jelit (także w pooperacyjnej atonii pęcherza moczowego) [31].

PROKINETYKI DOSTĘPNE W POLSCE

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę prokinetyków dostępnych w Polsce oraz aktualne wskazania do ich stosowania, z uwzględnieniem najnowszych zaleceń.

Itopryd

Itopryd charakteryzuje się dwojakim działaniem — blokuje receptory D_2 oraz jest inhibitorem acetylocholinesterazy [19]. Lek ten ma wiele zalet, wśród których najistotniejsze znaczenie ma jego obwodowe i selektywne działanie. Przestrzenna budowa itoprydu uniemożliwia przenikanie leku przez barierę krew–mózg, co zapewnia wyłącznie obwodowe działanie na receptory D_2 i chroni przed występowaniem poważnych działań niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe, zespół neuroleptyczny i hiperprolaktynemia [32]. Selektywność działania leku wiąże się z brakiem powinowactwa do innych receptorów (np. histaminowych lub tryptaminowych).

Itopryd jest metabolizowany przez monooksygenazę flawinozależną (FMO3), a nie przez cytochrom P450 (CYP450), co ogranicza do minimum ryzyko interakcji lekowych oraz związanych z nimi działań niepożądanych, w szczególności kardiologicznych (nie wydłuża odstępu QT). Ciekawostką jest fakt, że stężenie i skuteczność działania izoenzymu FMO3 podlega polimorfizmowi genetycznemu, co może prowadzić do rzadkiej choroby dziedzicznej autosomalnie recesywnie znanej jako trimetyloaminuria (zespół odoru rybnego). Biologiczny okres półtrwania itoprydu u pacjentów z trimetyloaminurią może być wydłużony, a nadmiar trimetyloaminy wydalanej z moczem, z potem, a także w wydychanym powietrzu powoduje silny odór przypominający gnijące ryby [33].

Wyniki kilkunastoletnich obserwacji klinicznych dotyczących itoprydu, choć nie zawsze jednoznaczne, wydają się uzasadniać jego zastosowanie we wspomnianych wcześniej schorzeniach — dyspepsji czynnościowej, gastroparezie oraz chorobie refluksowej przełyku [19, 23, 34]. W jednym z badań wieloośrodkowych przeprowadzonym u chorych z dyspepsją czynnościową nie stwierdzono jednak istotnej różnicy porównując skuteczność itoprydu z placebo [35]. Różnice w uzyskanych rezultatach mogą wynikać z przyczyn populacyjnych, z mało precyzyjnych kryteriów włączenia do badania, braku określenia nasilenia dolegliwości i współistnienia objawów GERD [36]. Ponadto istotne znaczenie może mieć fakt, że pacjenci z dyspepsją czynnościową stanowią heterogenną grupę chorych pod względem dominujących czynników patogenetycznych choroby. Przykładowo badacze japońscy obserwowali zmienną poprawę kliniczną po 4 tygodniach stosowania itoprydu tylko u chorych z zespołem zaburzeń poposiłkowych [21]. Znaczenie właściwej kwalifikacji chorych z dyspepsją czynnościową do leczenia prokinetykami potwierdzają także wyniki jednego z polskich badań. Chojnacki i wsp. [37], stosując itopryd w dawce 3×50 mg, wykazali, że po 4 tygodniach leczenia dolegliwości dyspeptyczne ustąpiły u 70% pacjentów z zespołem dolegliwości poposiłkowych (PDS) i u 56% w grupie z zespołem bólowym nadbrzusza (EPS). Po 12 tygodniach leczenia ustąpienie dolegliwości obserwowano odpowiednio u 81% chorych z PDS i 48% chorych z EPS. Co istotne, itopryd był dobrze tolerowany. Tylko u 4 z 52 badanych wystąpiła łagodna biegunka, u 2 niewielkie zawroty głowy i u 2 wzmożone

wydzielanie śliny i/lub zaczerwienienie skóry na twarzy [37].

Korzystne wyniki uzyskano także, stosując itopryd u chorych z gastroparezą cukrzycową. W wieloośrodkowym badaniu u 573 chorych na cukrzycę typu 1 i 2 oraz współistniejącymi objawami gastroparezy, stosując itopryd (3×50 mg) przez 2 tygodnie, uzyskano bardzo dobrą i dobrą poprawę odpowiednio u 255 (45%) i 230 (40%) badanych [38].

Wyniki wielu badań potwierdzają skuteczność itoprydu w leczeniu GERD, w tym także nadżerkowej postaci tej choroby (w jednym z badań stosowano dawkę 3×100 mg) [39, 40]. Obecnie jednak prokinetyki stosowane są głównie jako leki drugiego rzutu i w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej [11].

Itopryd przeznaczony jest do stosowania u dorosłych, głównie ze względu na brak badań przeprowadzonych u dzieci. Aktualnie w Polsce są dostępne dwa preparaty: Zirid® (w sprzedaży od maja 2011 r.) oraz Prokit® (dostępny w aptekach od czerwca 2014 r.). Oba leki dawkuje się $3 \times$ dziennie po 50 mg, 30 min przed posiłkiem. Czas trwania leczenia wynosi około 2 miesiące.

Cyzapryd

Cyzapryd to nieselektywny agonista receptora 5-HT₄, który jest ponadto słabym antagonistą receptorów 5-HT₃ i 5-HT₁ [3]. Stymuluje on czynność motoryczną całego przewodu pokarmowego, zwłaszcza jego górnej części. Aktualne wskazania dotyczące stosowania cyzaprydu zostały ograniczone do leczenia zaostrzeń objawów gastroparezy — idiopatycznej lub cukrzycowej. Obecnie lek stosuje się wyłącznie u dorosłych. W związku z faktem, że cyzapryd jest metabolizowany przez CYP450 i może powodować istotne interakcje z innymi lekami oraz zaburzenia rytmu serca, łącznie z zagrażającymi życiu arytmiami komorowymi, konieczne są odpowiednie środki ostrożności podczas jego stosowania. Cyzaprydu nie należy stosować u osób z wydłużonym QT lub istotną klinicznie bradykardią. Działania niepożądane są związane z blokowaniem kanałów potasowych kardiomiocytów [41]. Należy zwrócić szczególną uwagę na inne przyjmowane leki, których jednoczesne stosowanie wiąże się z ryzykiem groźnych interakcji i powikłań. Szczególnie duże ryzyko występuje u pacjentów stosujących jednocześnie leki hamujące CYP450: leki antyarytmiczne klasy IA i III, przeciwgrzybicze (flukonazol), antybiotyki

makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna), leki przeciwdepresyjne (amitrypylina), inhibitory proteazy HIV. Cyzapryd nasila także działanie acenokumarolu powodując wzrost ryzyka krwawienia.

Leczenie należy rozpocząć i monitorować w szpitalu — obowiązuje wykonanie EKG przed podaniem leku oraz kontrolne badanie stężenia potasu, magnezu i kreatyniny. Terapia nie powinna trwać dłużej niż 3 miesiące. W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego, w którym występują wysokie stężenia furanokumaryn nieodwracalnie blokujących układ enzymatyczny CYP450 [42]. W 2000 roku lek został wycofany z użycia w USA, jest także niedostępny w wielu krajach Europy.

Obecnie w Polsce dostępny jest preparat Gasprid® w tabletkach po 5 i 10 mg. Lek podaje się 3–4 × dziennie, co najmniej 15 min przed posiłkiem oraz ewentualnie dodatkowo 15 min przed snem. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg. Bezpieczniej jest rozpocząć leczenie od mniejszej dawki. U chorych z niewydolnością nerek i wątroby dawkę zmniejsza się o połowę.

Metoklopramid

W przypadku wskazań do stosowania metoklopramidu zaszło najwięcej zmian. Lek ten działa ośrodkowo przeciwwymiotnie oraz obwodowo prokinetycznie. Blokuje receptory dopaminowe D₂, pobudza receptory 5-HT₄, a także stymuluje obwodowy układ cholinergiczny do uwalniania acetylocholino i zwiększa wrażliwość receptorów muskarynowych [3]. Metoklopramid powoduje wiele działań niepożądanych, w tym istotne powikłania neurologiczne (objawy pozapiramidowe: niepokój ruchowy, niezdolność do ruchów, drżenie lub sztywność mięśni) oraz endokrynologiczne (ginekomastia i mlekozłoty w wyniku hiperprolaktynemii). U około 30% chorych przyjmujących ten lek występuje zmęczenie, senność, zawroty i bóle głowy lub pobudzenie [43]. W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na poważne działanie niepożądane, jakim jest dyskineza późna, czyli mimowolne ruchy mięśni twarzy, języka i kończyn. Według niektórych danych dyskineza późna dotyczy 15% chorych, a co istotne, często jest nieodwracalna [44]. Warto zaznaczyć, że liczba powikłań neurologicznych jest sześciokrotnie wyższa u dzieci niż u dorosłych. W związku

z tymi niepokojącymi doniesieniami w grudniu 2011 roku Europejska Agencja Leków (EMA) rozpoczęła ogólnoeuropejski przegląd danych dotyczących stosunku korzyści do ryzyka stosowania metoklopraidu, z uwzględnieniem różnych grup wiekowych. W lutym 2014 roku ukazał się komunikat EMA oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w którym przedstawiono aktualizację wskazań i dawkowania leku w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (głównie neurologicznych) [45]. W nowych zaleceniach ograniczono wskazania do stosowania metoklopramidu, obniżono dawkowanie oraz skrócono czas stosowania leku.

Metoklopramid jest aktualnie wskazany jedynie do krótkotrwałego stosowania w zapobieganiu oraz leczeniu nudności i wymiotów, w tym związanych z chemioterapią, radioterapią, zabiegiem chirurgicznym i migreną. Nie należy stosować tego leku w przewlekłych wskazaniach (np. gastropareza, dyspepsja czy choroba refluksowa). Maksymalna dawka dobową podawaną doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo została zmniejszona z 40 do 30 mg (0,5 mg/kg mc.). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym reakcji sercowo-naczyniowych, dawki dożylne należy podawać w wolnym bolusie (przez co najmniej 3 min). Maksymalny zalecany czas trwania leczenia został skrócony z 12 tygodni do zaledwie 5 dni. Metoklopramid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 r. z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji neurologicznych i methemoglobinemii. Stosowanie metoklopramidu u dzieci w wieku 1–18 lat należy ograniczyć do następujących wskazań: 1) leczenie nudności i wymiotów występujących po zabiegach chirurgicznych (wyłącznie dożylnie), 2) zapobieganie opóźnionym nudnościom i wymiotom po chemioterapii (doustnie lub dożylnie). U dzieci, w obu wskazaniach, metoklopramid należy stosować jako lek drugiego rzutu. Zalecana dawka dobową wynosi 0,1–0,15 mg/kg mc., powtarzana do trzech razy na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 0,5 mg/kg mc. [45].

Agoniści receptora motyliny

Erytromycyna — antybiotyk makrolidowy — była pierwszym związkiem niepeptydowym, w przypadku którego wykazano silne właściwości prokinetyczne poprzez pobudzenie

receptorów motyliny, widoczne zwłaszcza w zakresie żołądka [2]. Obecnie erytromycyna, jako prokinetyk, ma zastosowanie w formie jednorazowych lub krótkotrwałych terapii. U chorych z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego jednorazowe podanie erytromycyny we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg mc. (w praktyce 250 mg) przed endoskopią w trybie pilnym poprawia warunki badania [27]. W próbach klinicznych leczenia gastroparezy, na przykład pooperacyjnej, erytromycynę podaje się w dawce 200 mg doustnie, 30 min przed posiłkiem [23]. U chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii z upośledzoną tolerancją żywienia dojelitowego podejmowane są próby pobudzenia motoryki przewodu pokarmowego poprzez stosowanie erytromycyny w dawce $4 \times 70\text{--}250$ mg dożylnie, niekiedy w połączeniu z metoklopramidem [29, 30]. Istotny problem stanowi jednak szybko rozwijająca się tachyfilaksja oraz narastająca antybiotykooporność [46]. Wykazano również, że inny antybiotyk makrolidowy — azytromycyna — może wykazywać bardziej długotrwałe niż erytromycyna działanie prokinetyczne przyspieszając opróżnianie żołądka [47]. Obiecujące są także wyniki badań nad motylidami, czyli związkami będącymi agonistami receptora motyliny, które pozbawione są działania przeciwbakteryjnego. Do tej nowej grupy leków należy między innymi mitemcinal i camcinal [24].

Trimebutyna

Uzupełnieniem asortymentu leków prokinetycznych dostępnych w Polsce jest trimebutyna. Lek ten charakteryzuje się zdolnością pobudzania receptorów opioidowych μ , δ i κ i wywiera dwojaki wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Trimebutyna może być stosowana zarówno w przypadku osłabionej aktywności skurczowej mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego — jako prokinetyk (wpływ na receptory μ i δ), jak i w przypadku nadmiernie pobudzonej perystaltyki (wpływ na receptory κ) [48]. W porównaniu z innymi prokinetykami trimebutyna charakteryzuje się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem, dzięki czemu stosowana jest także u dzieci, w tym u niemowląt (> 1 mż.). Jednym z rzadkich działań niepożądanych mogą być reakcje alergiczne.

W Polsce dostępne są aktualnie 4 preparaty trimebutyny: Debretin[®], Debridat[®], Tribux[®] i Ircolon[®]. Są one stosowane w dawce 100–200

mg 3 razy dziennie, przed posiłkiem. Dawka dobową u dzieci powyżej 1 mż. wynosi 4,8 mg 1 ml/kg mc./dobę w 2–3 dawkach podzielonych.

Iberogast

Alternatywę wobec klasycznych leków prokinetycznych stanowi preparat ziołowy Iberogast[®]. W jego skład wchodzi wyciągi z 9 ziół (rumianek, mięta, melisa, kminek, lukrecja, oset, arcydzięgiel, ubiorek gorzki oraz glistnik jaskółcze ziele). W badaniach klinicznych wykazano wyższą niż placebo skuteczność Iberogastu[®] w leczeniu dyspepsji czynnościowej oraz zespołu jelita nadwrażliwego [49]. Wyniki metaanalizy 12 badań klinicznych u chorych z dyspepsją czynnościową potwierdziły także skuteczność Iberogastu[®] porównywalną ze skutecznością cyzaprydu [50]. Jednocześnie nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych tego preparatu. Efekt terapeutyczny Iberogastu[®] u chorych z dyspepsją czynnościową ma prawdopodobnie związek ze złożonym mechanizmem jego działania na różne części żołądka. U zdrowych osób wykazano, że Iberogast[®] stymuluje relaksację proksymalnej części żołądka, jednocześnie pobudzając aktywność motoryczną części przedodźwiernikowej [51].

U dorosłych i młodzieży preparat stosuje się 3 \times dziennie po 20 kropli w małej ilości płynu, przed lub w czasie posiłku. Iberogast może być także stosowany u dzieci w wieku 6–12 lat w dawce 3 \times dziennie po 15 kropli.

PODSUMOWANIE

Podstawowe wskazania do stosowania prokinetyków w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego to: GERD, dyspepsja czynnościowa oraz gastropareza.

Przedstawiono zalety oraz wady czterech dostępnych i stosowanych w Polsce prokinetyków — itoprydu, cyzaprydu, metoklopramidu oraz trimebutyny.

Itopryd charakteryzuje się minimalnym ryzykiem interakcji lekowych oraz dobrą tolerancją.

Stosowanie cyzaprydu wymaga szczególnych środków ostrożności w związku z ryzykiem poważnych działań niepożądanych.

Metoklopramid został wycofany z użycia jako prokinetyk do stosowania przewlekłego.

Trimebutyna jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, który może być stosowany także u dzieci.

1. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8: 690–696.
2. Dąbrowski A. Leki prokinetyczne w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Gastroenterol. Prakt.* 2011; 3: 47–56.
3. Lorens K., Brzozowski T., Dembiński A. Prokinetyki w górnym odcinku przewodu pokarmowego – przeszłość i terażniejszość. *Gastroenterol. Pol.* 2011; 18: 17–22.
4. Hartman D.S., Lanau F. Diversity of dopamine receptors: new molecular and pharmacological developments. *Pol. J. Pharmacol.* 1997; 49: 191–199.
5. Konturek P.C., Konturek S.J. The history of gastrointestinal hormones and the Polish contribution to elucidation of their biology and relation to nervous system. *J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (supl. 3): 83–98.
6. Kostowski W., Herman Z.S. (red.). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii.* PZWL, Warszawa 2010.
7. Grant K., Thomas R. Prokinetic drugs in the intensive care unit: reviewing the evidence. *JICS* 2009; 10: 34–37.
8. Lee H.T., Kim B.J. Trimethoprim as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch. Pharm. Res.* 2011; 34: 861–864.
9. Haack H.G., Hansen R.D., Malcolm A., Kellow J.E. Ineffective oesophageal motility: manometric subsets exhibit different symptom profiles. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 3719–3724.
10. Tutuian R., Castell D.O. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1011–1019.
11. Wang Y.K., Hsu W.H., Wang S.S. i wsp. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 983653. doi: 10.1155/2013/983653.
12. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R.H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 2412–2419.
13. Glicksman J.T., Mick P.T., Fung K., Carroll T.L. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014; 124: 2375–2379.
14. Lightdale J.R., Gremse D.A., Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013; 131: e1684–1695.
15. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. i wsp. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 498–547.
16. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. i wsp. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466–1479.
17. Tack J., Piesseaux H., Coulie B. i wsp. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346–1352.
18. Talley N.J., Vakil N., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2324–2337.
19. Chojnacki J. Itopryd w leczeniu zaburzeń kinetyki przewodu pokarmowego. *Prz. Gastroenterol.* 2011; 6: 139–145.
20. Bartnik W. Dyspepsja — co nowego na Kongresie *Digestive Disease Week* w Chicago w 2011 roku? *Gastroenterol. Klin.* 2011; 3: 99–105.
21. Kamiya T., Shikano M., Hirata Y. i wsp. A multicenter open-label randomized trial comparing rabeprazole versus itopride in Japanese functional dyspepsia. The NAGOYA Study [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S–189.
22. Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K. i wsp. Meta-analysis of the effect of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 304–310.
23. Hasler W.L. Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 438–453.
24. Hasler W.L. Emerging drugs for the treatment of gastroparesis. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2014; 19: 261–279.
25. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 18–38.
26. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. i wsp. Similarities and Differences between Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 1056–1064.
27. Marek T., Baniukiewicz A., Wallner G. i wsp. Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżyłakowego. *Prz. Gastroenterol.* 2008; 3: 1–22.
28. Hassan C., Bretthauer M., Kamiński M.F. i wsp. Przygotowanie jelita do kolonoskopii: Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego. *Gastroenterol. Klin.* 2013; 5: 123–136.
29. Rohm K.D., Schollhorn T., Boldt J., Wolf M., Papsdorf M., Piper S.N. Nutrition support and treatment of motility disorders in critically ill patients: results of a survey on German intensive care units. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25: 58–66.
30. Nguyen N.Q. Pharmacological therapy of feed intolerance in the critically ill. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2014; 5: 148–155.
31. Traut U., Brügger L., Kunz R. i wsp. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 23: CD004930. doi: 10.1002/14651858.CD004930.pub3.
32. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E., Crema F., Corazza G.R., De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 379–390.
33. Mitchell S.C., Smith R.L. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab. Dispos.* 2001; 29: 517–521.
34. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 832–840.
35. Talley N.J., Tack J., Ptak T., Gupta R., Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740–746.
36. Veldhuyzen Van Zanten S.J. Pitfalls in designing trials of functional dyspepsia: the ascent and demise of itopride. *Gut* 2008; 57: 723–724.
37. Chojnacki C., Wachowska-Kelly P., Jalocho W., Rudnicki C. The efficacy of itopride in the treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterol. Pol.* 2012; 19: 51–54.
38. Gonaton Study Group. Post marketing surveillance study of gonaton (itopride hydrochloride) in the management of diabetic gastroparesis. *Indian Practit.* 2004; 57: 367–375.

39. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *Clin. Med.* 1999; 15: 1803–1808.
40. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. i wsp. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 4210–4214.
41. Tack J., Camilleri M., Chang L. i wsp. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 745–767.
42. Kakar S.M., Paine M.F., Stewart P.W., Watkins P.B. 6',7'-Dihydroxybergamottin contributes to the grapefruit juice effect. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75: 569–579.
43. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E., Crema F., Corazza G.R., De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 379–390.
44. Rao A.S., Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 11–19.
45. <http://urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/metoklopramid-aktualizacja-wskazan-i-dawkowania-w-celu-zminimalizowania-ryzyka-wystapienia-dzialan-niepozadanych-glownie-neurologicznych>.
46. Berthet S., Charpiat B., Mabrut J.Y. Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. *J. Visc. Surg.* 2010; 147: e13–18.
47. Broad J., Sanger G.J. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 168: 1859–1867.
48. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J. Int. Med. Res.* 1997; 25: 225–246.
49. Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 271–279.
50. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien. Med. Wochenschr.* 2013; 163: 65–72.
51. Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A. i wsp. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1276–1283.